




学位論文審査の結果の要旨

審査区分 課・論	第474号	氏名	Xiaoliang Ren
審査委員会委員	主査氏名	守山正胤 	
	副査氏名	長谷川英男 	
	副査氏名	猪股雅史 	
<p>論文題目 Expression and mutational status of RON in neoplastic lesions of the breast: Analysis of MSP/RON signaling in ductal carcinoma <i>in situ</i> and invasive ductal carcinoma (乳腺の腫瘍性病変における RON 遺伝子の発現および突然変異: 非浸潤性・浸潤性乳管癌における MSP/RON シグナル伝達系の解析)</p> <p>論文掲載誌名: Acta Pathologica, Microbiologica et Immunologica Scandinavica</p> <p>論文要旨</p> <p>背景 多くの腫瘍で、レセプター型チロシンキナーゼ(RTK)の異常発現や突然変異が腫瘍の発生、増殖に関与していることが知られている。RONはMSPをリガンドとするRTKである。本論文では乳腺腫瘍におけるRON、MSPの発現、RONの突然変異の有無を検討した。</p> <p>対象と方法 浸潤性乳管癌81例、非浸潤性乳管癌26例、良性腫瘍20例、正常乳腺9例にたいしてRON、MSPの免疫染色を行い、各腫瘍間で染色強度を比較した。また染色性と組織学的悪性度との相関を検討した。浸潤性乳管癌からDNAを抽出し、PCR-SSCP法により、RONの突然変異の有無を検討した。</p> <p>結果と考察 浸潤性乳管癌、非浸潤性乳管癌では、それぞれ、91%、73%の症例でRONの発現が陽性であり、良性腫瘍での陽性率は40%であった。MSPは浸潤癌の54%で発現が陽性であり、非浸潤癌、良性腫瘍、正常乳腺では発現が認められなかった。一部の浸潤癌ではRON、MSPの共発現が認められた。RON、MSPの発現と浸潤癌の悪性度との間には有意な相関は認められなかったが、非浸潤癌においてはRONの発現と悪性度との間に有意な相関が認められた。PCR-SSCP法ではRONに突然変異は認められなかった。</p> 以上の結果からRONの発現が乳腺における腫瘍性病変の発生に関与していると考えられる。非浸潤癌ではRONの発現が乳管内進展に関与しており、MSPの発現は浸潤癌でのみ認められたことから、乳癌の浸潤性獲得に関与している可能性が考えられる。浸潤癌では、RON-MSPのオートクライン・パラクライン機構の形成が腫瘍の増殖に関与している可能性が考えられる。RONは突然変異ではなく、過剰発現によって腫瘍発生に関与すると考えられる。 <p>本研究は、乳癌におけるRONとMSPの発現を解析してその過剰発現が乳癌の腫瘍発生にかかわることを明らかにした意義ある研究であり、審査員の合議により本論文は学位論文に値するものと判定した。</p>			

学 位 論 文 要 旨

氏名 任 晓亮

論 文 題 目

Expression and mutational status of RON in neoplastic lesions of the breast: Analysis of MSP/RON signaling in ductal carcinoma *in situ* and invasive ductal carcinoma

(乳腺の腫瘍性病変における RON 遺伝子の発現および突然変異：非浸潤性・浸潤性乳管癌における MSP/RON シグナル伝達系の解析)

要 旨

【背景・目的】

RON は MET ファミリーに属する受容体チロシンキナーゼで、乳癌を含む様々の腫瘍性病変に高発現することが知られている。本研究の目的は、乳腺の種々の腫瘍性病変における RON とそのリガンドである MSP の発現および RON 遺伝子の変異の有無を明らかにすることである。

【対象・方法】

対象：2004年～2006年の間に大分大学医学部診断病理講座で診断された乳腺に発生した腫瘍性病変を対象とした。

方法：① 免疫染色：107例の乳腺導管癌（浸潤性乳管癌81例、非浸潤性乳管癌26例）、良性腫瘍20例（線維腺腫11例、乳管内乳頭腫9例）と正常乳腺9例を対象に、抗 RON ウサギモノ

クローナル抗体と抗 MSP ウサギポリクローナル抗体を用いて、免疫染色を行った。染色結果判定は、細胞質および細胞膜の免疫染色強度により、スコア 0 = 陰性、1+ = 弱陽性、2+ = 中等度陽性、3+ = 強陽性の 4 段階に分類し、Score 2+ と 3+ を陽性と判定した。また、Nottingham grading system と Van Nuys classification を用いて、浸潤性乳管癌と非浸潤性乳管癌を histological grade により 3 グループに分類した。

② PCR-SSCP: 浸潤性乳管癌 66 例について、PCR-SSCP 法を用いて *RON* 遺伝子の変異の有無を検討した。

【結果】

・免疫染色の結果、浸潤性乳管癌 81 例中、73 例(90%)で *RON* の発現、44 例(54%)で MSP の発現を認めた。非浸潤性乳管癌 26 例中、19 例(73%)で *RON* の発現を認めたが、MSP の発現は認められなかった。良性腫瘍 20 例中、8 例(40%)で *RON* の発現を認めたが、MSP の発現は認められなかった。

・ *RON* の発現は、良性腫瘍に比べ悪性腫瘍で有意に高かった ($P < 0.0001$)。

・ MSP の発現は、浸潤性乳管癌は陽性で、非浸潤性乳管癌や良性腫瘍は陰性であった。

・ *RON* の発現は、非浸潤性乳管癌の histological grade と相関していた。

・ 浸潤性乳管癌に *RON* 遺伝子の明らかな変異は認められなかった。

【考察】

乳癌細胞において、*RON* と、そのリガンドである MSP の発現が認められた。*RON* の発現亢進は良性腫瘍、悪性腫瘍のいずれに認められ、乳腺における腫瘍性病変の発生に関連する可能性が示唆された。非浸潤性乳管癌では *RON* の発現と悪性度に相関があると考えられた。MSP は特に浸潤癌において発現が亢進しており、*RON* と MSP の共発現が乳癌の浸潤性に関与する可能性が示された。浸潤性乳管癌においては、*RON* に突然変異は生じていない。

【結語】

本研究では、乳腺腫瘍における *RON* と MSP の発現と *RON* の突然変異の有無を検討した。乳腺腫瘍において、*RON* は、突然変異ではなく、その異常発現が腫瘍発生に関与しており、MSP の発現が浸潤性を助長すると考えられた。